






NOVEL COMPOSITIONS BASED ON TAXANE CLASS DERIVATIVES

Patent number: EP0593601
Publication date: 1994-04-27
Inventor: BASTART JEAN-PIERRE (FR); DUPECHEZ THIERRY (FR); FABRE JEAN-LOUIS (FR)
Applicant: RHONE POULENC RORER SA (FR)
Classification:
- **international:** A61K47/10; A61K47/26; A61K47/44
- **europaean:** A61K9/08; A61K31/335; A61K47/10; A61K47/26; A61K47/44
Application number: EP19920914822 19920703
Priority number(s): FR19910008527 19910708; WO1992FR00624 19920703

Also published as:

 EP0522937 (A1)
 EP0522936 (A1)
 WO9300929 (A1)
 WO9300928 (A1)
 EP0593656 (A1)

more >>

[Report a data error here](#)

Abstract not available for EP0593601

Abstract of corresponding document: **US5403858**

PCT No. PCT/FR92/00624 Sec. 371 Date Aug. 23, 1993 Sec. 102(e) Date Aug. 23, 1993 PCT Filed Jul. 3, 1992 PCT Pub. No. WO93/00928 PCT Pub. Date Jan. 21, 1993. Compositions containing taxane derivatives, consist of a solution of such derivative in a surfactant consisting of polysorbate, polyethelene glycol or hydrogenated castor oil. These compositions can be used to prepare perfusion solutions essentially free of ethanol.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 593 601 B1

(12)

FASCICULE DE BREVET EUROPEEN

(45) Date de publication et mention
de la délivrance du brevet:
17.12.1997 Bulletin 1997/51

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 47/10**, A61K 47/26,
A61K 47/44

(21) Numéro de dépôt: 92914822.9

(86) Numéro de dépôt international:
PCT/FR92/00624

(22) Date de dépôt: 03.07.1992

(87) Numéro de publication internationale:
WO 93/00928 (21.01.1993 Gazette 1993/03)

(54) NOUVELLES COMPOSITIONS A BASE DE DERIVES DE LA CLASSE DES TAXANES

TAXAN-DERIVATE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

NOVEL COMPOSITIONS BASED ON TAXANE CLASS DERIVATIVES

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL PT SE

(30) Priorité: 08.07.1991 FR 9108527

(43) Date de publication de la demande:
27.04.1994 Bulletin 1994/17

(73) Titulaire:
RHONE-POULENC RORER S.A.
92160 Antony (FR)

(72) Inventeurs:
• BASTART, Jean-Pierre
F-77150 Lesigny (FR)
• DUPECHEZ, Thierry
F-91360 Villemoisson-sur-Orge (FR)
• FABRE, Jean-Louis
F-75013 Paris (FR)

(74) Mandataire: Le Pennec, Magali
RHONE-POULENC RORER SA,
Direction des Brevets,
20 Avenue Raymond Aron
92165 Antony Cédex (FR)

(56) Documents cités:
EP-A- 0 118 316 EP-A- 0 253 738

- Journal of The National Cancer Institute, vol. 82, no. 15, 1 août 1990; E.K. ROWINSKY et al.: "Taxol: A novel investigational antimicrotubule agent", pages 1247-1259, voir page 1251, colonne de gauche: "Pharmaceutical Data"
- STN International Information Services, Base de Données: Chemical Abstracts, vol. 106, no. 22, 1987, abrégé no. 182581, Columbus, Ohio, US; B.D. TARR et al.: "A new parenteral vehicle for the administration of some poorly water soluble anti-cancer drugs"
- Cancer Res. (1990), vol.50, pp. 4199-203
- Formes Pharmaceutiques Nouvelles, Lavoisier Tec Doc Editeur (1985), Buri et al, pp. 467-74
- Les Liposomes, Lavoisier Tec Doc Editeur (1985), Pulsieux et al, pp. 44, 45, 67

Remarques:

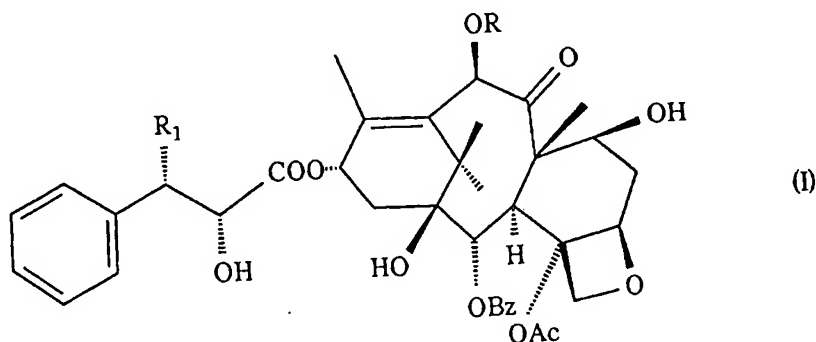
- Jointe à la demande no. 92401902.9/0522936 (numéro de dépôt/numéro de publication de la demande européenne) par décision du 17.05.95.
- Le dossier contient des informations techniques présentées postérieurement au dépôt de la demande et ne figurant pas dans le présent

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du brevet européen, toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

EP 0 593 601 B1

Description

La présente invention concerne une nouvelle forme pharmaceutique à base d'un agent thérapeutique ayant une activité antitumorale et antileucémique. Elle concerne plus particulièrement une nouvelle forme injectable contenant des produits de la famille des taxanes tels que notamment le taxol ou un de ses analogues ou dérivés de formule générale suivante:



Dans la formule (I), R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, le symbole R_1 représente un radical tertibutoxycarbonylamino ou benzoylamino. On préfère parmi l'ensemble de ces dérivés les deux dérivés pour lesquels R représente un groupe acétyle et R_1 un groupe benzoylamino ou celui pour lequel R représente un atome d'hydrogène et R_1 un radical tertio butoxycarbonylamino.

Le premier de ces deux composés est plus connu sous la dénomination de taxol, le deuxième est connu sous la dénomination de Taxotère.

Ces produits présentent in vivo une activité importante sur les tumeurs malignes ce qui a permis de les étudier dans le traitement des maladies résistantes à toutes les autres thérapies anticancéreuses.

Malheureusement ces produits présentent une solubilité dans l'eau tellement faible qu'il a été nécessaire de préparer une formulation pour préparation injectable à base d'agent tensioactif et d'éthanol. L'éthanol, est le meilleur solvant qui permette de solubiliser les molécules répondant à la formule (I).

A titre d'exemple, selon la publication de Rowinsky, Lorraine, Cazenave et Donehower parue dans le Journal of the National Cancer Institute, vol. 82, No. 15, pages 1247 à 1259, le 1^{er} août 1990, on prépare une première solution, dite « solution mère », contenant environ 6 mg/ml de taxol dans un mélange solvant composé de :

- 50 % en volume d'éthanol
- 50 % en volume de Crémophor EL.

La demande européenne EP 118 316 décrit de nouveaux phospholipides. Ces nouveaux phospholipides peuvent être notamment associés au Taxol afin de préparer une solution injectable mais aucune conservation de la solution n'est mentionnée.

Lors de l'injection, cette solution est mélangée avec un liquide de perfusion contenant du chlorure de sodium ou du dextrose. Pour obtenir un mélange stable, d'un point de vue physique comme d'un point de vue chimique, les auteurs de cet article disent qu'il faut limiter la concentration en principe actif dans le soluté de perfusion à des concentrations d'environ 0,03 à 0,6 mg/ml (voir publication page 1251 colonne 1, troisième paragraphe).

Or il est souhaitable de pouvoir injecter des doses suffisantes de principe actif, pour cela les cliniciens désirent injecter des concentrations en principe actif comprises entre environ 0,3 et 1 mg/ml dans le liquide de perfusion, au-delà de ces doses apparaissent des phénomènes de chocs anaphylactiques difficiles à maîtriser dus pour l'essentiel au Crémophor (voir la publication de Rowinsky page 1250, deuxième colonne, dernier paragraphe).

Toujours selon cette publication, pour obtenir de telles concentrations (entre 0,3 et 1 mg/ml) il est nécessaire d'injecter des solutions contenant en même temps que le principe actif, des concentrations en chacun des composés suivants, éthanol et surtout Crémophor, d'environ 8 g pour 100 ml de soluté. Le traitement demandant souvent l'administration de doses élevées de principe actif et la concentration du principe actif dans la solution étant relativement faible, l'injection de fort volume a pour effet de provoquer durant le traitement, en plus des manifestations anaphylactiques, des manifestations d'éthylisme.

Il a été découvert par la mise en oeuvre des formes pharmaceutiques de la présente invention que l'on pouvait soit

diminuer fortement les concentrations en éthanol, soit encore supprimer totalement le Crémophor et l'éthanol dans les perfusions.

Pour cela, selon un premier procédé de mise en oeuvre de l'invention, on prépare une solution mère contenant le principe actif dans un mélange de solvants composé d'éthanol qui est le meilleur solvant biocompatible des principes actifs de la classe des taxanes et d'un agent tensioactif choisi parmi les polysorbates commercialisés notamment sous la dénomination Tween, les esters de polyoxyéthylènes glycols commercialisés par exemple sous la dénomination d'Emulphor, ou les huiles de ricin polyéthoxylées commercialisées par exemple sous la dénomination de Crémophor.

La solution mère est préparée par dissolution du principe actif dans l'éthanol puis addition progressive de l'agent tensioactif. On peut ainsi préparer des solutions contenant 10 à 100 mg/ml de principe actif dans un mélange contenant environ 50 % d'agent tensioactif.

L'objet de la présente invention est le suivant : l'éthanol meilleur solvant du principe actif peut être presque entièrement supprimé.

Pour préparer, selon le premier procédé de mise en oeuvre de l'invention, les solutions à faible teneur en éthanol, on dissout le principe actif dans l'éthanol comme décrit précédemment puis on ajoute un agent tensioactif quelconque choisi parmi ceux cités précédemment ou d'autres, permettant après la dilution en milieu aqueux, la formation de micelles contenant le principe actif encapsulé dans l'agent tensioactif. L'éthanol contenu dans cette solution est ensuite éliminé au moins partiellement par évaporation sous vide ou par tout autre moyen approprié.

Selon un deuxième procédé de préparation de la solution mère, on dissout directement le principe actif dans l'agent tensioactif. Selon une meilleure manière de mettre en oeuvre l'invention, on prépare une solution de tensioactif contenant notamment 1 à 2 % d'éthanol et on ajoute en continu le principe actif dans cette solution en agitant à l'aide par exemple d'un broyeur hélicoïdal ou d'une turbine dilacératrice. La présence d'une faible quantité d'éthanol apporte plusieurs avantages, le milieu présente une viscosité moins élevée, le mouillage de la poudre est amélioré ainsi que la filtration finale de la solution.

La solution mère, à faible teneur en éthanol, contient de préférence moins de 5 % d'éthanol, elle contient encore plus préférentiellement moins de 2 % d'éthanol. Cette solution est stable et peut ainsi contenir jusqu'à 200 mg/ml et de préférence jusqu'à 80 mg/ml de principe actif dans l'agent tensioactif.

La solution mère de taxol présente encore plus préférentiellement une concentration comprise entre 6 et 20 mg/ml de principe actif dans l'agent tensioactif. Cette solution est mélangeable, notamment, selon une concentration comprise entre 0,1 et 1 mg par millilitre avec le liquide de perfusion, que ce soit un soluté physiologique ou une solution de glucose. Les perfusions préparées à partir des solutions mères précédentes, à faible teneur en éthanol contiennent encore plus préférentiellement entre 0,3 et 0,5 mg/ml de taxol et contiennent moins de 1 ml/l d'éthanol.

La perfusion de taxol contenant le principe actif sans éthanol présente une stabilité physique comprise entre 8 et une certaine d'heures. On entend par stabilité physique le fait que la solution ne présente aucun critère visible de précipitation après 8 à 10 heures de conservation à température ambiante.

La solution mère de Taxotère présente de préférence une concentration comprise entre 20 et 80 mg/ml de principe actif dans l'agent tensioactif. Cette solution est mélangeable, notamment, selon une concentration comprise entre 0,1 et 0,5 mg par millilitre avec le liquide de perfusion, que ce soit un soluté physiologique ou une solution de glucose. Les perfusions préparées à partir des solutions mères précédentes, à faible teneur en éthanol contiennent encore plus préférentiellement entre 0,1 et 0,3 mg/ml de Taxotère; elles contiennent moins de 15 ml/l d'agent tensioactif et moins de 1 ml/l d'éthanol.

La perfusion de Taxotère contenant le principe actif sans éthanol présente une stabilité physique pouvant atteindre plusieurs mois.

Les perfusions de taxol ou de Taxotère sont ensuite injectées à l'homme à un débit prédéterminé en fonction de la quantité de principe actif que l'on veut injecter. On n'observe pas avec ces solutions les phénomènes de chocs anaphylactiques que l'on observait avec les solutions de l'art antérieur.

Ainsi ces dernières perfusions ont permis de diminuer, par rapport à l'art antérieur, les quantités d'agent tensioactif injectées à l'homme d'environ 80 % et les quantités d'éthanol de presque 100 %.

L'invention sera plus complètement décrite à l'aide des exemples suivants :

EXEMPLE COMPARATIF SELON L'ART ANTERIEUR

On dissout 0,180 g de taxol dans 15 ml d'éthanol. On complète avec du Crémophor pour obtenir 30 ml d'une solution qui contient 6 mg/ml de taxol.

Cette solution est diluée dans un soluté de perfusion de glucose à 5% à raison de 1 mg/ml, le soluté de perfusion contient 87,7 ml/l de Cremophor et 87,7 ml/l d'éthanol.

La solution de perfusion est stable pendant plus de 21 heures.

EXEMPLES SELON L'INVENTION

On dissout 32 g de Taxotère dans 340 ml d'éthanol absolu puis on ajoute 830 g de Polysorbate 80. On évapore l'éthanol au rotavapor à 30°C sous une pression de 15 mm de mercure pendant 2 heures.

La solution obtenue est stable, elle contient 40 mg/ml de Taxotère.

Après dilution dans une solution de perfusion de glucose à 5 %, à des concentrations de 0,1; 0,3 et 0,5 mg/ml on observe la stabilité des solutions obtenues.

On reproduit le même procédé à partir d'une solution contenant 60 mg/ml de Taxotère.

On reproduit le même essai à partir de solutions de taxol contenant 12 et 20 mg/ml de taxol.

Les résultats sont indiqués dans le tableau 1.

TABLEAU 1 SELON L'INVENTION

produit	Solvant	Solution mère concentration	principe actif dans la perfusion	Tensioactif dans la perfusion	Ethanol dans la perfusion	Stabilité
taxol	Polysorbate	20 mg/ml	1 mg/ml	50 ml/l	<0,3 ml/l	>8H
taxol	Polysorbate	20 mg/ml	0,3 mg/ml	15 ml/l	<0,09 ml/l	>24H
taxol	Polysorbate	12 mg/ml	1 mg/ml	83,3 ml/l	<0,5 ml/l	>48H
Taxotère	Polysorbate	40 mg/ml	0,5 mg/ml	11,6 ml/l	0,09 ml/l	8H-23H
Taxotère	Polysorbate	40 mg/ml	0,3 mg/ml	6,9 ml/l	0,05 ml/l	8H-23H
Taxotère	Polysorbate	40 mg/ml	0,1 mg/ml	2,3 ml/l	0,02 ml/l	29H-45H
Taxotère	Polysorbate	60 mg/ml	0,1 mg/ml	1,5 ml/l	<0,01 ml/l	8H-23H

EXEMPLE 8

Dans un réacteur en acier, on introduit 258 g de Taxotère que l'on dissout avec 2425 g d'éthanol sous agitation

mécanique pendant 45 minutes.

On ajoute 6156 g de polysorbate 80 et on homogénéise sous agitation mécanique pendant 15 minutes.

On transfère la solution dans un réacteur et on distille l'alcool sous une pression réduite de 10 à 50 millibar (1000 à 5000 Pa) la température étant maintenue entre 18 et 28°C.

On distille l'alcool jusqu'à ce que sa teneur soit inférieure à 2 %.

La solution obtenue est filtrée sur un filtre ayant une dimension de pore de 0,2 µm. Elle contient :

- 1,3 % d'éthanol
- 39,6 mg/ml de Taxotère.

Après dilution à 1 mg/ml dans une poche de perfusion contenant du glucose à 5 % la solution est stable sans précipitation apparente pendant une période supérieure à 2 mois.

EXEMPLE 9

On dissout 160 g de Taxotère ou 160 mg de taxol dans 10 ml d'un mélange d'éthanol absolu Chrémophor EL(218), on évapore l'éthanol au rotovapor à 30°C sous pression de 25 mn de mercure pendant 3 heures.

Les solutions obtenues sont stables. Elles contiennent 20 mg/ml de Taxotère ou de taxol. Après dilution dans une solution de perfusion de glucose à 5 % à des concentrations de 0,1 et 0,5 mg/ml, on observe une précipitation entre 30 et 95 heures.

EXEMPLE 10

On dissout dans une fiole erlenmeyer de 500 ml 275.5 g de polysorbate 80 et 5.4 g d'éthanol absolu puis on agite avec un barreau magnétique jusqu'à homogénéisation complète du mélange.

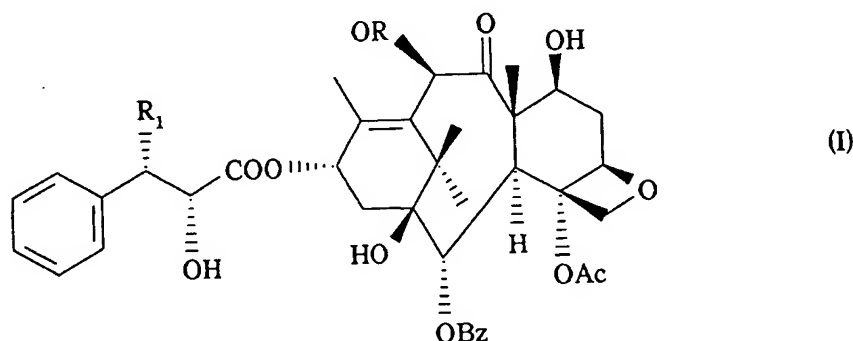
Dans une fiole de 50 ml on charge 26.13 g de la solution préparée précédemment. On met la fiole dans un bain marie chauffé auparavant et maintenu pendant toute la durée de l'essai à 30°C. On agite à environ 600 tours par minute avec un barreau aimanté.

Avec une spatule on ajoute 1.076 g de Taxotère en plusieurs fractions de façon à faire disparaître les grumeaux entre deux ajouts (durée de l'opération: environ une heure). Après incorporation de la dernière fraction de Taxotère, maintenir l'agitation jusqu'à ce que la solution devienne limpide (durée de l'opération: environ deux heures).

Revendications

1. Compositions à base de produits de la classe des taxanes en solution dans un agent tensioactif choisi parmi les polysorbates, les esters de polyoxyéthylène glycols et les huiles de ricin polyéthoxylées, compositions contenant moins de 5 % d'éthanol.

2. Compositions selon la revendication 1 à base d'un produit de la classe des taxanes de formule (I)

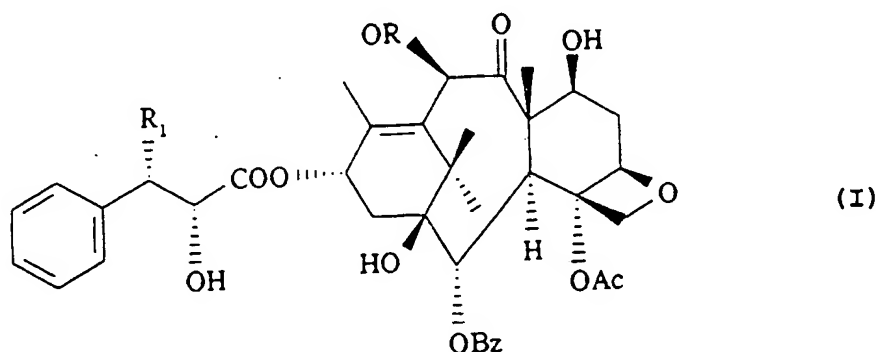


dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle, le symbole R₁ représente un radical tertibutoxycarbonylamino ou benzoylamino en solution dans un agent tensioactif choisi parmi les polysorbates, les esters de polyoxyéthylène glycols et les huiles de ricin polyéthoxylées, compositions contenant moins de 5 % d'éthanol.

3. Compositions selon les revendications 1 et 2 caractérisées en ce qu'elles contiennent moins de 2 % d'éthanol.
4. Compositions selon l'une quelconque des revendications 2 ou 3 caractérisées en ce que dans le composé de formule (I) R représente l'hydrogène et R₁ un radical tertibutoxycarbonylamino.
5. Compositions selon l'une quelconque des revendications 2 ou 3 caractérisées en ce que dans le composé de formule (I) R représente un groupe acétyle et R₁ représente un radical benzoylamino.
6. Compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisées en ce qu'elles contiennent jusqu'à 200 mg/ml et de préférence jusqu'à 80 mg/ml de composés de formule (I).
7. Compositions selon les revendications 4 et 6 caractérisées en ce qu'elles contiennent 20 à 80 mg/ml de composés de formule (I).
8. Compositions selon les revendications 5 et 6 caractérisées en ce qu'elles contiennent 6 à 20 mg/ml de composés de formule (I).
9. Procédé de préparation des compositions selon quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que l'on solubilise le principe actif dans l'éthanol, on ajoute l'agent tensioactif puis on évapore l'éthanol.
10. Procédé de préparation des compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 caractérisé en ce que la composition est préparée par addition lente du principe actif à une solution de l'agent tensioactif contenant 1 à 2% d'éthanol.
11. Perfusion caractérisée en ce qu'elle contient moins de 0,5 mg/ml et de préférence 0,1 à 0,3 mg/ml de composé selon la revendication 4 et qu'elle contient moins de 1 ml/l d'éthanol et moins de 15 ml/l d'agent tensioactif.
12. Perfusion caractérisée en ce qu'elle contient 1 mg/ml ou moins de composé selon la revendication 5 et qu'elle contient moins de 1 ml/l d'éthanol.
13. Compositions selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisées en ce que l'agent tensioactif est le crémophor.

Claims

1. Compositions based on products of the taxane class, dissolved in a surfactant chosen from polysorbates, polyoxyethylene glycol esters and polyethoxylated castor oils, these compositions containing less than 5% of ethanol.
2. Compositions according to claim 1 based on a product of the taxane class of formula (I)



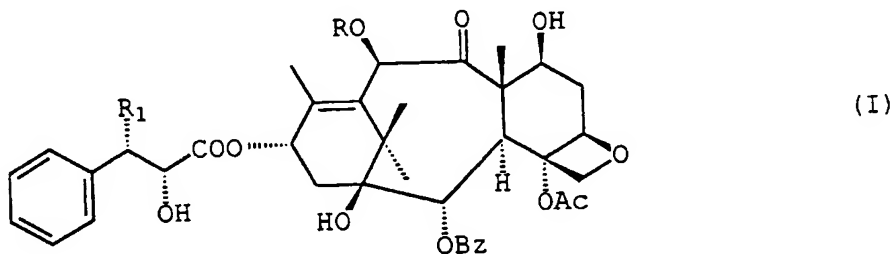
in which R represents a hydrogen atom or an acetyl radical and the symbol R₁ represents a tert-butoxycarbonylamino or benzoylamino radical, dissolved in a surfactant chosen from polysorbates, polyoxyethylene glycol esters and polyethoxylated castor oils, these compositions containing less than 5 % of ethanol.

3. Compositions according to claims 1 and 2, characterized in that they contain less than 2 % of ethanol.

4. Compositions according to either of claims 2 and 3, characterized in that, in the compound of formula (I), R represents hydrogen and R₁ a tert-butoxycarbonylamino radical.
5. Compositions according to either of claims 2 and 3, characterized in that, in the compound of formula (I), R represents an acetyl group and R₁ represents a benzoylamino radical.
6. Compositions according to any one of claims 1 to 5, characterized in that they contain up to 200 mg/ml, and preferably up to 80 mg/ml, of compounds of formula (I).
7. Compositions according to claims 4 and 6, characterized in that they contain 20 to 80 mg/ml of compounds of formula (I).
8. Compositions according to claims 5 and 6, characterized in that they contain 6 to 20 mg/ml of compounds of formula (I).
9. Method for preparing the compositions according to any one of the preceding claims, characterized in that the active principle is solubilized in ethanol, the surfactant is added and the ethanol is then evaporated off.
10. Method for preparing the compositions according to any one of claims 1 to 8, characterized in that the composition is prepared by slow addition of the active principle to a solution of the surfactant containing 1 to 2 % of ethanol.
11. Perfusion, characterized in that it contains less than 0.5 mg/ml, and preferably 0.1 to 0.3 mg/ml, of compound according to claim 4, and in that it contains less than 1 ml/l of ethanol and less than 15 ml/l of surfactant.
12. Perfusion, characterized in that it contains 1 mg/ml or less of compound according to claim 5 and in that it contains less than 1 ml/l of ethanol.
13. Compositions according to either of claims 1 and 2, characterized in that the surfactant is Cremophor.

Patentansprüche

1. Zusammensetzungen auf der Basis von Produkten aus der Klasse der Taxane in Lösung eines oberflächenaktiven Mittels, ausgewählt unter den Polysorbaten, den Estern von Polyoxyethylenglycolen und den polyethoxylierten Rizinusölen, wobei die Zusammensetzungen weniger als 5 % Ethanol enthalten.
2. Zusammensetzungen nach Anspruch 1 auf der Basis eines Produktes aus der Klasse der Taxane der Formel (I)



- in der R ein Wasserstoffatom oder einen Acetylrest darstellt, das Symbol R₁ einen Rest tert.-Butoxycarbonylamino oder Benzoylamino bedeutet, in Lösung eines oberflächenaktiven Mittels, ausgewählt unter den Polysorbaten, den Estern von Polyoxyethylenglycolen und den polyethoxylierten Rizinusölen, wobei die Zusammensetzungen weniger als 5 % Ethanol enthalten.
3. Zusammensetzungen nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie weniger als 2 % Ethanol enthalten.
4. Zusammensetzungen nach irgendeinem der Ansprüche 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß in der Verbindung der Formel (I) R Wasserstoff ist und R₁ einen Rest tert.-Butoxycarbonylamino darstellt.

5. Zusammensetzungen nach irgendeinem der Ansprüche 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß in der Verbindung der Formel (I) R eine Acetylgruppe ist und R₁ einen Rest Benzoylamino darstellt.
- 5 6. Zusammensetzungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie bis zu 200 mg/ml und vorzugsweise bis zu 80 mg/ml Verbindungen der Formel (I) enthalten.
7. Zusammensetzungen nach Anspruch 4 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie 20 bis 80 mg/ml Verbindungen der Formel (I) enthalten.
- 10 8. Zusammensetzungen nach Anspruch 5 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie 6 bis 20 mg/ml Verbindungen der Formel (I) enthalten.
- 15 9. Verfahren zur Herstellung der Zusammensetzungen nach irgendeinem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff in Ethanol auflöst, das oberflächenaktive Mittel hinzugibt und anschließend das Ethanol verdampft.
10. Verfahren zur Herstellung der Zusammensetzungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung durch langsame Zugabe des Wirkstoffs zu einer Lösung des oberflächenaktiven Mittels, die 1 bis 2 % Ethanol enthält, hergestellt wird.
- 20 11. Perfusion, dadurch gekennzeichnet, daß sie weniger als 0,5 mg/ml und vorzugsweise 0,1 bis 0,3 mg/ml der Verbindung nach Anspruch 4 und weniger als 1 ml/l Ethanol sowie weniger als 15 ml/l oberflächenaktives Mittel enthält.
- 25 12. Perfusion, dadurch gekennzeichnet, daß sie 1 mg/ml oder weniger der Verbindung nach Anspruch 5 und weniger als 1 ml/l Ethanol enthält.
13. Zusammensetzungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das oberflächenaktive Mittel Cremophor ist.

30

35

40

45

50

55

THIS PAGE BLANK (USPTO)